

Análisis costo-efectividad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) frente a isoflavonas en osteoporosis posmenopáusica

Cost-effectiveness of hormone replacement therapy (HRT) Compared to isoflavones in post-menopausal osteoporosis

Rafael Bolaños Díaz¹, César Sanabria Montañez², José Francia Romero³, Carlos De La Puente⁴

RESUMEN

Introducción: desde que se ha restringido la recomendación de terapia de reemplazo hormonal (TRH) a usarse por un período de tiempo corto y en la dosis eficaz más baja posible, la intervención con isoflavonas se ha convertido en una alternativa muy interesante, que demuestra buen efecto a nivel de masa ósea, y lo que estaría directamente relacionado en la disminución del riesgo de fractura.

Objetivos: 1) determinar si la terapia con isoflavonas es más costo-efectiva que la TRH; 2) determinar la relación costo-efectividad incremental; y 3) determinar la sensibilidad del estudio mediante pruebas univariadas, bivariadas, y de cambios en la adhesión al tratamiento.

Material y método: la efectividad se ha valorado como “casos de fractura evitados” para ambas intervenciones terapéuticas. Los costos se calculan en base a los costos reales desde la perspectiva del paciente (sociedad), de acuerdo a la revisión de historias clínicas de pacientes tratados por el diagnóstico de osteoporosis. Se asumió un flujograma de atención ambulatoria del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. El horizonte temporal para este análisis es 2 años.

Resultados: los valores de efectividad esperada para cada tratamiento fueron: 29 casos de fractura evitados por cada 100 pacientes que incrementan su dmo con isoflavonas, y 34 casos de fractura evitados por cada 100 pacientes que incrementan su desidad de masa osea (DMO) con TRH. En relación a los costos, durante los dos primeros años de atención a una cohorte hipotética de 100 mujeres que incrementan su DMO, los costos totales ascienden a S/. 386 800 y S/. 290 000 con la TRH e isoflavonas, respectivamente. El costo total en una cohorte de 100 mujeres que no incrementa su DMO ascenderá a S/. 1 000 000 (S/. 10 000 por cada caso) bajo el supuesto que no se evitaría ningún caso de fractura en esta cohorte hipotética. Se calcula una relación costo/efectividad de S/. 11 437 para la intervención con isoflavonas, y de S/. 12 602 para la intervención con TRH. Este resultado indica que la intervención con isoflavonas es discretamente más costo-efectiva que la TRH. El análisis costo-efectividad incremental indica que hay que pagar S/. 19 360 por cada caso adicional de fractura evitado con la trh en un horizonte temporal de 2 años.

Conclusiones: según los resultados del presente estudio, la intervención con isoflavonas demuestra ser más costo-efectiva que la TRH en todos los niveles de adherencia al tratamiento. Los análisis de sensibilidad uni- y bivariados demostraron un estrecho margen de modificación para lograr invertir la diferencia entre ambos valores de costo-efectividad.

Palabras clave: terapia de remplazo hormonal, isoflavonas, costo, efectividad.

ABSTRACT

Background: Since the current medical recommendation for hormone replacement therapy (HRT) states that the most effective dosing schedules for the shortest time periods must be used, isoflavone compounds have become an interesting alternative, considering they have a good effect on bone mass, and this may be directly related with a reduction in fracture risk.

Objective: 1) To determine if isoflavone-based therapy has a better cost-effectiveness (c-e) ratio compared to that of HRT; 2) to determine the incremental c-e ratio; and 3) to determine the sensitivity of our assessment using univariate and bivariate tests and also measuring changes in therapy adherence.

Material and methods: Effectiveness was defined as “avoided fracture cases” for both therapeutic interventions. Costs were measured considering real expenses from the patients’ perspective (societal), reviewing clinical records from patients treated for osteoporosis. An outpatient care flowchart from Arzobispo Loayza National Hospital (Lima) was used. The analytic horizon for this study was two years.

Results: The expected effectiveness values for each treatment were as follows: 29 cases of avoided fractures out of 100 patients increasing their bone mineral density using isoflavone compounds, and 34 cases of avoided fractures out of 100 patients increasing their bone mineral density using HRT. Regarding costs, for the first two years of treating a hypothetical cohort including 100 women that increased their bone mineral density, total costs may reach S/. 386,800 and S/. 290,000, for HRT and isoflavones, respectively. For a hypothetical cohort of 100 women with no increase in their bone mineral density, total costs may reach S/. 1,000,000 (S/. 10,000 per case) assuming that no fractures may be avoided in this group. The calculated cost-effectiveness ratio for isoflavones is S/. 11,437 and for HRT it is S/. 12,602. This result indicates that isoflavone therapy for postmenopausal osteoporosis is slightly better compared with HRT considering cost-effectiveness. The incremental c-e analysis indicates that the additional expenses for each avoided fracture case with HRT is S/. 19,360 in a 2-year analytic horizon.

Conclusion: According to the results of this study, isoflavone therapy is slightly better than HRT with respect to cost-effectiveness considering every level of treatment adherence. Univariate and bivariate sensitivity analyses showed a short modification margin for reversing the differences between both cost-effectiveness values.

Keywords: hormone replacement therapy, isoflavone, cost, effectiveness.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis posmenopáusica se ha convertido en una condición frecuente conforme se ha incrementado la expectativa de vida. De acuerdo con Ibáñez et al.¹, la prevalencia de osteoporosis en la población femenina del Perú con edad ≥ 60 años se aproxima a 35,5%. Asimismo, los datos del Instituto Nacional de Estadística e Informática

(INEI)² correspondiente al año 2005 muestran una población aproximada de 1 204 394 mujeres ≥ 60 años. Por lo tanto, el 35.5% de este segmento poblacional tendría diagnóstico de osteoporosis (según la data de Ibáñez et al.); es decir, aproximadamente 427 560 mujeres ≥ 60 años, lo cual constituiría un serio problema de la salud pública y que amerita mayor atención en las alternativas de manejo preventivo y terapéutico.

En los últimos años, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha perdido hegemonía en el tratamiento de primera línea para la osteoporosis posmenopáusica debido a los riesgos que esta implica, como aumento del riesgo cardiovascular y de cáncer de mama.³ No obstante, su indicación actualmente

1. Médico Internista; MSc Farmacología; PG Nutrición Humana; MSc Epidemiología Clínica; MSc Economía de la Salud. Lima, Perú
2. Economista; MSc Economía de la Salud; Profesor en Economía de la Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
3. Médico; PG Bioestadística; MSc Salud Ocupacional, Lima, Perú.
4. Médico Geriatra, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de la Amazonia Peruana, Iquitos, Loreto, Perú

se restringe a utilizarla por cortos períodos y en las dosis más bajas y efectivas posibles.⁴ En contraste, las isoflavonas se han convertido en una alternativa interesante, y el estudio de sus beneficios ha recibido mucha atención. Se viene publicando numerosos ensayos clínicos sobre su efecto a nivel de la masa ósea como una variable intermedia para concluir su efecto en la disminución del riesgo de fractura, que es la variable final primaria de mayor interés clínico.

Existe evidencia creciente sobre el efecto positivo de las isoflavonas en la inhibición de la resorción ósea y en el incremento de la densidad mineral ósea (DMO)⁵. Sin embargo, hasta donde conocemos, son muy pocos los ensayos clínicos que han evaluado la relación entre consumo de isoflavonas y riesgo de fractura osteoporótica como la variable final de interés, lo cual constituye un punto crítico para ponderar la real utilidad de estos agentes. Más aún, tales ensayos también son de corta duración y con muestras relativamente pequeñas, y donde la incidencia de fractura era un objetivo secundario del estudio⁶⁻⁸. No obstante, el Shangay Women's Health Study⁹ es el estudio de cohorte más grande hasta ahora publicado, en donde se evaluó la asociación entre el consumo rutinario de alimentos de soya y la incidencia de fractura en 24,403 mujeres posmenopáusicas sin historia previa de fractura o cáncer, entre marzo 1997 y mayo 2000. Este estudio concluye que el alto consumo de alimentos de soya puede reducir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas, particularmente en los años iniciales de la posmenopausia.

El metaanálisis previo de Bolaños et al.¹⁰ permite concluir que el uso de isoflavonas tendría un efecto significativo en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica en el corto plazo. Este metaanálisis tiene relevancia en vista de que no se disponía previamente de alguna evidencia de síntesis que haya evaluado la eficacia del tratamiento con isoflavonas en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica. Sólo se disponía de algunas revisiones sistemáticas sobre el efecto de las isoflavonas en la DMO, pero al ser ésta una variable intermedia (la cual mide indirectamente el riesgo de fractura), no era adecuada su comparación con la variable final primaria "riesgo de fractura", la que resulta mucho más apropiada para el diseño de este estudio fármaco-económico.

Por lo expuesto, resulta interesante analizar desde la perspectiva fármaco-económica la relación costo-efectividad de ambas intervenciones, para lo cual el presente estudio busca 3 objetivos principales: 1) Determinar si la terapia con isoflavonas es más costo-efectiva que la TRH, 2) Determinar la relación C-E incremental, y 3) Determinar la sensibilidad del estudio mediante pruebas univariadas, bivariadas, y de cambios en la adhesión al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización del estudio, se ha utilizado un modelo fármaco-económico basado en un análisis de decisión, el cual va a representar la probable evolución clínica en un horizonte temporal de corto plazo (2 años) tras la aplicación de dos alternativas terapéuticas en estudio.

Cada rama del árbol de decisión que reproduce el modelo, representa una de las opciones terapéuticas evaluadas en el estudio (Isoflavonas o TRH) y los resultados finales de cada rama van a combinar las probabilidades de que suceda cada evento junto a los costes asociados y al resultado clínico finalmente obtenido (casos de fractura evitados).

El análisis costo-efectividad se ha realizado teniendo en cuenta los resultados encontrados en metaanálisis que evaluaron cada una de las terapias en la disminución del riesgo de fractura osteoporótica. Para la intervención con isoflavonas se utilizan los resultados de un metaanálisis previo realizado por Bolaños et al.¹⁰ Para la intervención con TRH se utiliza un metaanálisis previo publicado por Guyatt et al.¹¹⁻¹⁶, el que no incluye los datos del estudio Women's Health Initiative (WHI)¹⁷. Este diseño permitirá conocer los desenlaces clínicos finales (efectividad) y sus costos, en el corto plazo.

El estudio se ha realizado desde la perspectiva de la sociedad, habiéndose incluido los costos directos médicos (medicación, número de consultas, pruebas complementarias efectuadas, analítica realizada y consultas médicas extras).

No se han incluido los costos indirectos (pérdida de productividad por bajas laborales o ausencia al trabajo de los pacientes y/o familiares que los cuidan). Tampoco se han incluido los costos no médicos, como el desplazamiento de los pacientes y/o sus familiares, los honorarios de terceras personas contratadas para el cuidado del paciente o el valor de las horas empleadas por familiares/vecinos en cuidar a los pacientes. De igual manera, no se han incluido los costos intangibles (derivados del sufrimiento, ansiedad, dolor, temor, etc.) por ser muy difíciles de dimensionar.

Para la evaluación de los resultados se ha calculado la relación costo/efectividad de cada opción estudiada, considerándose como la más eficiente aquella que presente un valor más bajo, y el análisis incremental del costo y efectividad de ambas alternativas, lo que permite conocer cual es el costo necesario para lograr una unidad extra de efectividad, derivado de usar la alternativa que presente mejores resultados clínicos. Todas las unidades monetarias del estudio se han expresado en nuevos soles al año 2007.

Para el presente análisis, el horizonte temporal de ambas intervenciones es de corto plazo (2 años), considerando que los estudios que han valorado la eficacia en la reducción del riesgo de fractura son también de corto plazo (2-3 años). Por ello mismo, tampoco es relevante aplicar tasa de descuento alguna.

Se realizan finalmente dos pruebas de sensibilidad univariada y bivariada.

Medida de la efectividad

Este diseño se basa en el análisis de efectividad de ambas intervenciones utilizando para ello los resultados hallados en los metaanálisis correspondientes. La efectividad se ha valorado como "casos de fractura evitados" para ambas intervenciones terapéuticas. Esta medición de "casos de fractura evitados" se correspondería bien con los criterios de calidad de vida futura.

En el árbol de decisión (Figura 1) se representa el modelo en cual se ha basado el análisis costo-efectividad. Las ramas del árbol representan la posible evolución clínica de ambas intervenciones, teniendo como supuesto básico que ambas incrementan la densidad mineral ósea (DMO) en casi la totalidad de pacientes que las reciben (96%). En estas ramas figuran las probabilidades de que suceda este evento (incremento de DMO), de acuerdo a los resultados de diferentes ensayos clínicos y meta-análisis realizados con este objetivo primario.

Medida de los costos:

Los costos se calculan en base a los costos reales desde la perspectiva del paciente (sociedad), de acuerdo a la revisión de historias clínicas de pacientes tratados por el diagnóstico de osteoporosis posmenopausica. Se asumió un flujograma de atención ambulatoria conforme a la revisión de historias clínicas de los consultorios de Medicina y Ginecología, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú, ya que se trata de un hospital con gran afluencia de pacientes mujeres. Este supuesto tendría validez cuando se aplica el tratamiento ambulatorio; por lo tanto, para este análisis se procedió a calcular los costos en base a este supuesto.

RESULTADOS

De acuerdo a los hallazgos encontrados en el metaanálisis previo de Bolaños et al.¹⁰, el riesgo relativo (RR) para la incidencia acumulada de fractura osteoporótica, fue de 0,71 (IC95= 0,62-0,81) al combinar los resultados de 3 ensayos clínicos y 1 estudio de cohorte prospectiva que habían evaluado la incidencia de fractura en mujeres posmenopáusicas. Este valor de RR se correlaciona con una disminución del riesgo de fractura de 0,29 (29%), con un IC95 0,38-0,19; es decir, la reducción del riesgo será de

38% y 19% en el mejor y peor escenario, respectivamente (valores a considerar en el análisis de sensibilidad).

De igual modo, El RR para la incidencia acumulada de fractura osteoporótica para la TRH fue de 0,66 (IC95= 0,41, 1,07) según los datos extraídos del meta-análisis de Guyatt et al.¹¹. Este valor de RR se correlaciona con una disminución del riesgo de 0,34 (34%), con un IC 95 0,59-0,00, es decir, la reducción del riesgo será de 59% y 0% en el mejor y peor escenario, respectivamente (valores a considerar en el análisis de sensibilidad).

Teniendo en cuenta ambas reducciones de RR con la data extraída de los estudios de síntesis citados, se procedió a establecer los valores correspondientes a la efectividad esperada. Así, en una cohorte hipotética de 100 mujeres osteoporóticas posmenopáusicas, se evitarían fracturas en 29 de ellas si son intervenidas con isoflavonas. Del mismo modo, considerando la misma cohorte, se evitarían fracturas en 34 de ellas si son intervenidas con TRH.

En las mujeres que no incrementan su DMO con cualquiera de los dos tratamientos se asume que no se evitará ninguna fractura (cero fracturas evitadas). De igual modo, los costos obtenidos para cada intervención corresponderán a la cohorte hipotética de 100 mujeres osteoporóticas post-menopáusicas durante el horizonte temporal definido previamente (2 años). (Figura 1 y Tabla 1)

Observando el árbol de decisiones del gráfico 1 se obtienen los siguientes cálculos para una cohorte hipotética de 100 mujeres que incrementan su DMO:

Efectividad incremental: 34 – 29 = 5 casos de fractura evitados.

Costo incremental: 386 800 – 290 000 = 96 800 soles

Relación Costo-Efectividad incremental: 96 800 / 5 = 19 360 soles/caso de fractura evitado.

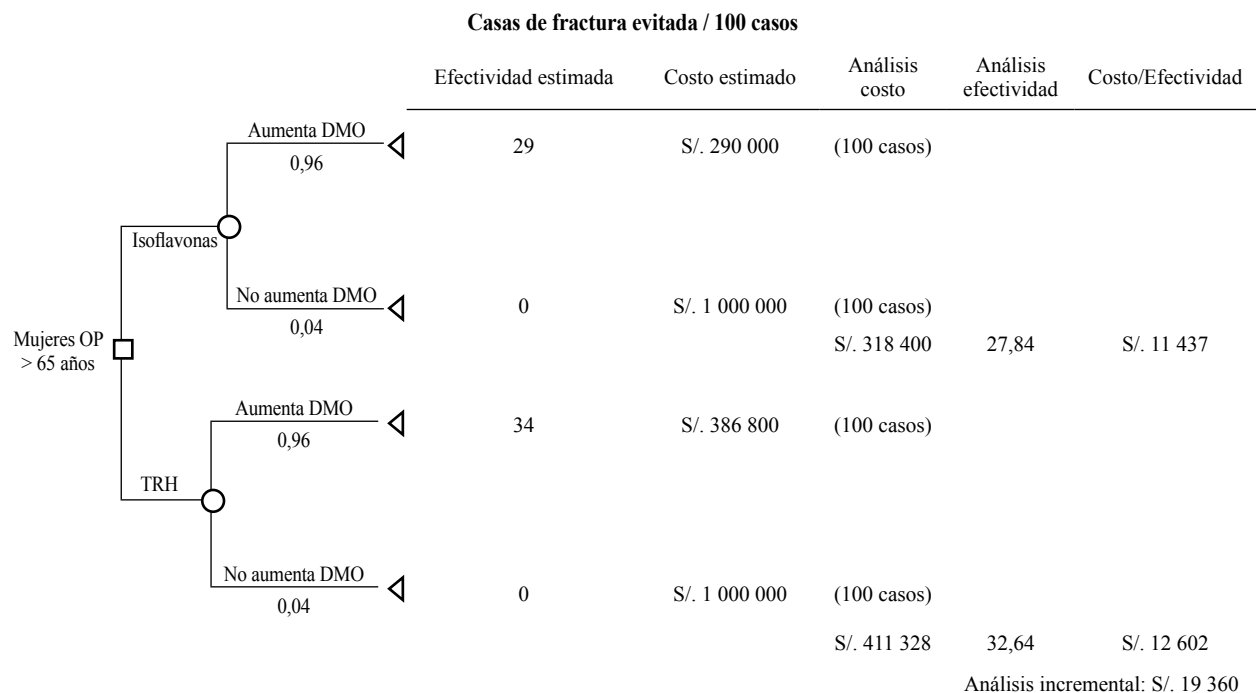


Figura 1.- Análisis costo / efectividad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) frente a isoflavonas en el tratamiento de osteoporosis posmenopausica 2 años

Los costos han sido analizados de acuerdo a los gastos del paciente, y se calcularon en base a la revisión de historias clínicas de mujeres post menopáusicas tratadas por el diagnóstico de osteoporosis, en el servicio de consulta ambulatoria del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, de Lima. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Costos unitarios y durante los 2 primeros años de terapia

| Examen | Costo unitario Soles | TRH | | | Isoflavonas | | |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | 1 ^{ra} cita Soles | 1 ^{er} año Soles | 2 ^{do} año Soles | 1 ^{ra} cita Soles | 1 ^{er} año Soles | 2 ^{do} año Soles |
| Consulta por especialista | 8 | 8 | 16 | 16 | 8 | 16 | 16 |
| PAP | 6 | 6 | 12 | 12 | *** | *** | *** |
| Mamografía bilateral | 55 | 55 | 110 | 110 | *** | *** | *** |
| Ecografía transvaginal | 18 | 18 | 36 | 36 | *** | *** | *** |
| Densitometría ósea | 70 | 70 | 140 | 140 | 70 | 140 | 140 |
| Hemograma | 12 | 12 | 24 | 24 | 12 | 24 | 24 |
| Colesterol total | 7 | 7 | 13 | 13 | 7 | 13 | 13 |
| Triglicéridos | 7 | 7 | 13 | 13 | 7 | 13 | 13 |
| LDL | 7 | 7 | 13 | 13 | 7 | 13 | 13 |
| Glucosa | 6 | 7 | 13 | 13 | 6 | 11 | 11 |
| Osteocalcina | 40 | 40 | 80 | 80 | 40 | 80 | 80 |
| N-Telopéptido | 60 | 60 | 120 | 120 | 60 | 120 | 120 |
| Medicamento | 112 | 112 | 1344 | 1344 | 170 | 1020 | 1020 |
| Total | *** | 407 | 1934 | 1934 | *** | 1450 | 1450 |
| Total acumulado | *** | *** | *** | 20,5 | *** | *** | 2900 |

Considerando que no se ha definido un valor crítico o “umbral” para el incremento de la DMO, se asume que cualquier incremento de la DMO pondrá en evidencia la efectividad esperada. La DMO aumenta significativamente casi en la totalidad de pacientes tratados con isoflavonas o con TRH (96%); y se ha definido una probabilidad de 4% para “no incrementar DMO” en ambas intervenciones.

No hay estudio previo con TRH o isoflavonas que haya valorado la probabilidad para “no incrementar DMO”; no obstante, para este diseño se ha considerado una probabilidad de 4% extrapolando los resultados del estudio FIT (Fracture Intervention Trial)¹⁸ con alendronato, donde se señala la probabilidad de disminución de la DMO en los 2 primeros años de terapia antiresortiva. Luego, se puso en evidencia el “fenómeno de retorno a la media”, es decir, los participantes que disminuyeron en el primer año su DMO ganan luego mayor DMO que el resto de participantes durante el segundo año, pero 4% persiste sin ganar DMO. De igual modo, se ha considerado que no habrá disminución del riesgo de fractura osteoporótica cuando disminuye la DMO en los primeros años de intervención, es decir, “cero casos de fractura evitados” cuando la DMO disminuye (4% de los casos).

Los costos en que incurren los pacientes fracturados en los casos en que no hay incremento de DMO son considerados potenciales (ya que podrían existir casos evitados, aún en esta situación), y este supuesto no distorsiona el análisis de los costos ni de la relación costo-efectividad (C-E).

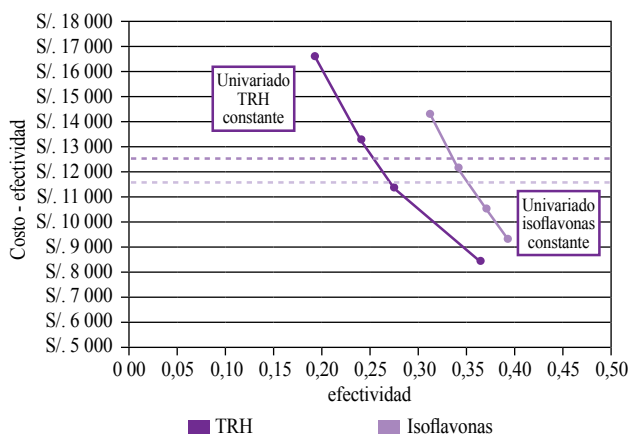
En los dos primeros años de atención a una cohorte hipotética de 100 mujeres que incrementan su DMO, los costos totales ascienden a S/. 290 000 y S/. 386 800 con isoflavonas y TRH, respectivamente. El costo total y potencial en una cohorte hipotética de 100 mujeres que no incrementan su DMO ascendería a S/. 1 000 000 (S/. 10 000 por caso) bajo el supuesto que no se evitaría ningún caso de fractura en esta cohorte.

Obtenidos así los costos y las medidas de efectividad correspondientes, se calcula una relación costo/efectividad de S/. 11 437 para la intervención con isoflavonas, y de S/. 12 602 para la intervención con TRH. Este resultado indica que la intervención con isoflavonas es discretamente más costo-efectiva que la TRH.

El análisis costo-efectividad incremental indica que, cada unidad de diferencia que hay entre ambos tratamientos, es decir, cada punto porcentual de diferencia (0,01 o 1%) entre ambas intervenciones cuesta S/. 19 360; o también, cada caso de fractura adicional que se evita cuesta S/. 19 360.

Finalmente, se procedió a ejecutar dos pruebas univariadas y una prueba bivariada para el análisis de sensibilidad, haciendo constante primero la relación costo-efectividad con isoflavonas, y luego la correspondiente a la TRH.

En el análisis univariado como se muestra en la figura 2, tomando la efectividad y C-E de la TRH constantes, se puede observar que disminuyendo la efectividad esperada de las isoflavonas a 0,25, entonces la TRH se vuelve más costo-efectiva (aunque discretamente).



| Cambios supuestos para el análisis de sensibilidad | | | |
|--|------------|-------------|------------|
| Efectividad | C-E | Efectividad | C-E |
| Isoflavonas | | TRH | |
| 0,20 | S/. 16 583 | 0,3 | S/. 14 282 |
| 0,25 | S/. 13 267 | 0,34 | S/. 12 602 |
| 0,29 | S/. 11 437 | 0,4 | S/. 10 712 |
| 0,35 | S/. 9 476 | 0,45 | S/. 9 521 |

Figura 2. Análisis univariado

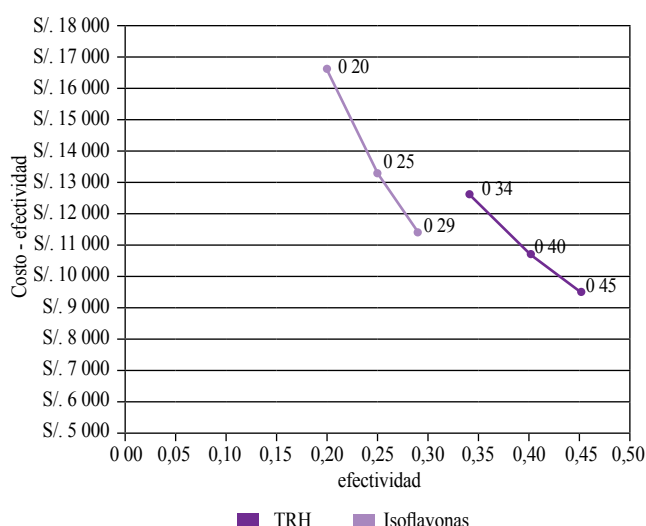


Figura 3. Análisis bivariado costo-efectividad

En el análisis univariado como se aprecia en la figura 3 haciendo la efectividad y C-E de las isoflavonas constantes, e incrementando la efectividad esperada de la TRH hasta 0,40, entonces la TRH se convierte en la opción más costo-efectiva (aunque discretamente).

En el análisis bivariado (Figura 3) se observa que, haciendo variar discretamente la efectividad esperada de cualquiera de las dos intervenciones, se logra invertir el sentido de la diferencia costo-efectividad. Así, cuando la efectividad de la TRH aumenta a 0,40 (donde corresponde un costo-efectividad de S/. 10 712) o cuando la efectividad de las isoflavonas disminuye a 0,25 (donde corresponde un costo-efectividad de S/. 13 267), entonces la TRH se vuelve más costo-efectiva que las isoflavonas.

Estas pruebas de sensibilidad univariada y bivariada no le otorgan mayor robustez al presente análisis, y no disminuyen el grado de incertidumbre en los hallazgos. No obstante, es importante evaluar la modificación de los resultados cuando se modifican otros factores clínicamente relevantes. Por este motivo, se modificaron también los valores de efectividad esperada de acuerdo a la incidencia de eventos adversos, y para ello, se asume que la aparición de algún efecto adverso provocaría el abandono del tratamiento (no adherencia).

El la Tabla 2 muestra el análisis de sensibilidad que tiene como factor modificador la adherencia al tratamiento, condicionada ésta por la aparición de eventos adversos (según los datos extraídos del estudio de Morabito et al.¹⁹ y que consideramos como único ensayo comparativo entre ambas intervenciones).

Para este análisis se ha considerado para cada intervención tres niveles de adherencia al tratamiento: nivel mínimo, nivel promedio, y nivel máximo o ideal. El nivel de adherencia haría variar únicamente la efectividad esperada de la intervención (manteniendo constante los costos correspondientes). En todos los casos, la nueva efectividad esperada de acuerdo al nivel de adherencia estará dada por el producto de ambos valores (efectividad x adherencia),

considerando además que, una adhesión máxima sería la ideal y correspondería a un valor máximo de 1 (es decir, el 100% de los pacientes se adhiere a la intervención en el supuesto que no existan eventos adversos).

De acuerdo a la Tabla 2, la intervención con isoflavonas demuestra ser más costo-efectiva que la TRH en todos los niveles de adherencia, agregándole mayor robustez a los resultados cuando se consideran estos nuevos escenarios.

Tabla 2. Análisis de sensibilidad según nivel de adherencia al tratamiento y efectos adversos

| Efectos adversos | Isoflavona % | TRH % |
|---------------------------------|--------------|-------|
| Engrosamiento endometrial > 5mm | 0,1 | 0,066 |
| Sangrado vaginal | 0,033 | 0,2 |
| Sub-total | 0,133 | 0,266 |
| Mastodinia | 0,1 | 0,2 |
| Bochorno | 0,2 | 0,033 |
| Sub-total | 0,3 | 0,233 |
| TOTAL | 0,433 | 0,499 |

| Adherencia al tratamiento | Adherencia al mínima | Adherencia al promedio | Adherencia máxima |
|---------------------------|----------------------|------------------------|-------------------|
| Isoflavonas | 0,567 | 0,867 | 1,00 |
| TRH | 0,501 | 0,734 | 1,00 |

| Considerado adherencia máxima al tratamiento Tratamiento | | | |
|--|-------------|-------------|--|
| Coste esperado | S/. 318 400 | S/. 411 328 | |
| Efectividad | 27,84 | 32,64 | |
| Coste-efectividad (C/E) | S/. 11 437 | S/. 12 602 | |
| (C-E) incremental | | S/. 19,360 | |

| Considerado adherencia promedio al tratamiento Tratamiento | | | |
|--|-------------|-------------|--|
| Coste esperado | S/. 318 400 | S/. 411 328 | |
| Efectividad | 24,14 | 23,96 | |
| Coste-efectividad (C/E) | S/. 13 191 | S/. 17 169 | |
| (C-E) incremental | | S/. 517,647 | |

| Considerado adherencia mínimo al tratamiento Tratamiento | | | |
|--|-------------|-------------|--|
| Coste esperado | S/. 318 400 | S/. 411 328 | |
| Efectividad | 15,79 | 16,35 | |
| Coste-efectividad (C/E) | S/. 20 171 | S/. 25 154 | |
| (C-E) incremental | | S/. 163 790 | |

DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, son muy pocos los ensayos clínicos que han evaluado la relación entre consumo de isoflavonas y riesgo de fractura osteoporótica como la variable final de interés, lo cual constituye un punto crítico para ponderar la real utilidad de estos agentes. Tales

ensayos también son de corta duración y con muestras relativamente pequeñas, y donde la incidencia de fractura era un objetivo secundario del estudio. No obstante, el *Shangay Women's Health Study*⁹ es el estudio de cohorte prospectiva más grande hasta ahora publicado, en donde se evaluó la asociación entre el consumo rutinario de alimentos de soya y la incidencia de fractura en 24 403 mujeres posmenopáusicas sin historia previa de fractura o cáncer, entre marzo 1997 y mayo 2000. En este estudio se concluye que el alto consumo de alimentos de soya puede reducir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas, particularmente en los años iniciales de la posmenopausia.

El metaanálisis de Bolaños et al.¹⁰, que sustenta la eficacia de las isoflavonas en la reducción del riesgo de fractura, consta de tres ensayos clínicos aleatorizados (de tipo abierto y cegados) y un estudio de cohorte prospectiva⁶⁻⁹. Es importante observar que la combinación de los resultados de ensayos clínicos (diseños experimentales) con estudios de cohorte(s) prospectiva(s) (diseños observacionales) es un modelo al cual se recurre siempre que exista compatibilidad en los objetivos de estudio y siempre que cada diseño tenga la calidad suficiente para ingresarlo al análisis combinado. Esta tendencia epidemiológica actual es muy importante resaltarla, ya que la combinación de ambos diseños permite ganar información clave al respecto de los objetivos de estudio²⁰.

La presencia de homogeneidad al combinar estos cuatro estudios hizo prudente utilizar el modelo de efectos fijos para obtener la estimación global del efecto.²¹ De acuerdo a los resultados finales, el efecto global de las isoflavonas (RR combinado) obtuvo un valor de $RR = 0,71$ (IC95: 0,62- 0,82), siendo éste el valor utilizado para el presente análisis costo-efectividad. Este valor de RR se correlaciona con una disminución del riesgo de fractura de 0,29 (29%).

Por otro lado, uno de los más recientes estudios de síntesis (metaanálisis) con la TRH corresponde al de Guyatt et al.¹¹, donde se combinan los resultados de seis ensayos clínicos que evaluaron riesgo de fractura entre sus objetivos. Los resultados de este metaanálisis muestran un efecto global favorable a la TRH, alcanzando un valor de $RR = 0,66$ (IC95: 0,41-1,07). Este valor de RR se correlaciona con una disminución del riesgo de 0,34 (34%).

La falta de evidencia de síntesis (metaanálisis) en relación a riesgo de fractura osteoporótica con tibolona y raloxifeno no hizo propicia la idea de contrastar estas intervenciones como otra opción terapéutica. Recientemente, el estudio LIFT (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone Study*), cuyo objetivo primario era la valoración de la incidencia de fracturas fue suspendido prematuramente por incremento del riesgo de enfermedad cerebro-vascular.²²

²³ En relación a la evidencia para raloxifeno en riesgo de fractura, el estudio de Guyatt et al.¹¹ no consideró apropiado combinar los resultados de los estudios de Ettinger et al.²⁴ y Lufkin et al.²⁵ debido a la gran heterogeneidad encontrada.

Teniendo entonces la valoración del efecto global de ambas intervenciones mediante estudios de síntesis (revisión sistemática y/o metaanálisis), los que están ubicados en el máximo nivel de la jerarquía de la evidencia, se procedió a ejecutar el presente análisis costo-efectividad. Asimismo, ya que el horizonte temporal para el análisis fue de corto plazo (2 años) en ambas intervenciones, no consideramos relevante aplicar tasa de descuento alguna.

Considerando que no se ha definido un valor crítico o "umbral" para el incremento de la DMO, se asume que cualquier incremento de la DMO pondrá en evidencia la efectividad esperada. Se ha asumido que la DMO aumenta significativamente en casi la totalidad (96%) de pacientes tratados con isoflavonas o TRH. Igualmente, y conforme a los hallazgos del estudio FIT, se ha definido una probabilidad de 4% para "no incremento de DMO" en ambas intervenciones¹⁸ (ver Figura 1). Bajo el supuesto que la efectividad es nula cuando la DMO disminuye, los costos en que incurrirían los pacientes fracturados en los casos de no haber incremento de la DMO son considerados potenciales (ya que podrían existir fracturas evitadas aún en esta situación).

Sin embargo, sería importante determinar un valor crítico o "punto de inflexión" que pueda distinguir un cambio significativo en el riesgo de fractura osteoporótica en los pacientes que aumentan su DMO con el tratamiento. Mientras no exista evidencia suficiente para establecer dicho valor umbral será válido el supuesto que cualquier incremento de la DMO pondrá en evidencia la efectividad esperada.

La diferencia de efectividad entre ambas intervenciones fue de 0,05 o 5% ($0,34 - 0,29 = 0,05$) y este valor se relaciona estrechamente con la relación costo-efectividad incremental. Así, se observa que la intervención con isoflavonas resulta más costo-efectiva que la TRH mostrando una relación incremental de S/. 19 360 en el horizonte temporal estudiado. Este costo correspondería a la cantidad que se paga por cada unidad de diferencia de efectividad que hay entre ambas terapias; es decir, cada punto porcentual de diferencia (0,01 o 1%) entre ambas intervenciones cuesta S/. 19 360; o también, cada caso de fractura adicional que se evita cuesta S/. 19 360.

Si bien la consideración del monto incremental dependerá de la disposición de pago de quienes tomarán la decisión (regulador y/o financiador) esta cantidad debe valorarse en el largo plazo y en relación a los costos futuros en que incurriría un paciente con fractura osteoporótica, así como en relación a la calidad de vida futura. Por ello, se hace necesario evaluar otras aristas para optar la mejor decisión, como la ponderación de otros beneficios y riesgos adicionales para cada una de las intervenciones.

Si bien la TRH demuestra ser discretamente más efectiva que las isoflavonas, sus costos se elevan por el nivel de riesgo que implica su administración en el corto y largo plazo. Así tenemos que, en la mayoría de algoritmos de manejo ambulatorio para la osteoporosis con TRH, se considera necesaria la evaluación periódica (generalmente

anual) con mamografía, ecografía mamaria, frotis cervico-vaginal para Papanicolau y ecografía transvaginal. Estos controles periódicos no son necesarios con la intervención de isoflavonas considerando el escaso efecto de estas moléculas en los tejidos mamario y endometrial (que contrasta con la potente actividad de los estrógenos en estos mismos tejidos). Al respecto, el estudio de Morabito et al.¹⁹ cuantifica la incidencia de eventos adversos con ambas intervenciones y en relación con el placebo en el corto plazo (1 año), no encontrándose diferencia significativa entre el uso de isoflavonas y el placebo. En cambio, sí se observó diferencia significativa entre la TRH y placebo en cuanto al sangrado vaginal y dolor mamario (mastodinia).

Será importante la ejecución de ensayos clínicos comparativos (“head-to-head”) entre las alternativas hormonales disponibles, teniendo en cuenta que, hasta donde sabemos, el estudio de Morabito et al. es uno de los pocos estudios (sino el único) con un diseño comparativo entre isoflavonas y TRH.

Se estableció un horizonte temporal de 2 años para este diseño ya que los estudios que han valorado la eficacia en la reducción del riesgo de fractura son también de corto plazo (2-3 años), y que la tendencia actual se orienta a restringir el uso de TRH al corto plazo; no obstante, bajo esta indicación persisten algunas desventajas y riesgos, y por ello, se hace necesaria su valoración frente a otras alternativas. Además, se determinó una población peri- y posmenopáusicas ya que en este período la pérdida de masa ósea es más acentuada.

Por otro lado, es importante señalar algunas limitaciones para este estudio. Primero, no se han incluido los costos indirectos ni los costos no médicos (como desplazamiento de los pacientes y/o sus familiares, los honorarios de cuidadores o el valor de las horas empleadas por familiares/vecinos en cuidar a los pacientes). Segundo, el metaanálisis de Guyatt et al., utilizado como el estudio de síntesis para la alternativa de TRH, no incluye los resultados del ensayo *Women’s Health Initiative* (WHI), lo cual podría considerarse una debilidad teniendo en cuenta que el estudio WHI constituye un estudio clave en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica con el uso de la TRH. Tercero, si bien los datos de incidencia de efectos adversos fueron extraídos a partir de un ensayo clínico comparativo (al parecer, el único ensayo clínico comparativo publicado hasta ahora) entre ambas intervenciones, el tamaño muestral de este estudio no es lo suficientemente grande para desestimar otros eventos adversos potenciales (no considerados en este análisis), o para no considerar una incidencia más aproximada de los mismos. No obstante, siendo la evidencia más confiable que se dispone hasta el momento es que no se desmerece su consideración en el presente estudio.

Debemos tener en cuenta que este análisis costo-efectividad es únicamente un análisis “binomial”, donde se evalúan dos criterios fundamentales para la decisión médica: la efectividad esperada y los costos, razón

por la cual, siempre será importante complementar los hallazgos con pruebas de sensibilidad. Por tal razón, en el presente estudio decidimos complementar nuestro análisis con pruebas univariadas, bivariadas, y otra adicional considerando el nivel de adhesión al tratamiento.

Las pruebas de sensibilidad univariada y bivariada no le dieron mayor robustez al presente análisis, manteniendo la incertidumbre en los hallazgos; no obstante, cuando se modificaron los valores de efectividad esperada de acuerdo a la incidencia de eventos adversos se obtuvo mayor robustez en los resultados iniciales.

Se asumió que la aparición de algún efecto adverso provocaría el abandono del tratamiento (no adherencia), es decir, el supuesto básico para este análisis fue que una adhesión máxima sería la ideal y correspondería a un valor máximo de 1, o dicho de otra forma, el 100% de los pacientes se adhiere a la intervención sólo en el caso que no existan eventos adversos. Así, para los escenarios de un nivel adherencia promedio y mínimo (que podrían considerarse más reales) esta relación costo-efectividad incremental aumenta en forma notable hasta S/. 517 647 y S/. 163 790, respectivamente.

Sin embargo, y a pesar de los análisis de sensibilidad, los alcances de este tipo de estudios resultan limitados teniendo en cuenta que otros factores clínicamente relevantes pueden seguir influenciando en la decisión de la mejor intervención. Para nuestro caso, habría que considerar en ambas intervenciones, por un lado, la ponderación de beneficios adicionales (como disminución de síntomas climatéricos, reducción de LDL, etc.), y por otro, la ponderación de riesgos adicionales (como cáncer mamario o endometrial, morbilidad cardiovascular, etc.) Actualmente, los estudios de tipo riesgo-beneficio tratan de optimizar el análisis decisional e intentan resolver este dilema, sobre todo cuando se trata de decisiones en el ámbito regulatorio de los medicamentos.

Por ello, será muy importante complementar los resultados del presente estudio llevando a cabo otros análisis de tipo riesgo-beneficio mediante diseños que están siendo ya aplicados en el campo fármaco-económico, y que tienen como base teórica la estructura del análisis decisional Multi-Criterio (*Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA*)^{26, 27}. En este tipo de análisis se incluyen también otros beneficios y riesgos adicionales para ambas intervenciones y se ponderan en base a la mejor evidencia disponible, por lo que este análisis minimiza la incertidumbre para la toma de decisiones en el campo regulatorio.

En conclusión, conforme a los resultados del presente estudio, la intervención con isoflavonas demuestra ser más costo-efectiva que la TRH en todos los niveles de adherencia al tratamiento. Los análisis de sensibilidad uni- y bivariados, considerando el peor y mejor de los escenarios para cada intervención, demostraron un estrecho margen de modificación para lograr invertir la diferencia entre ambos valores de costo-efectividad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Rafael Bolaños, es Asesor Médico para la Cía. Farm. Grupo Farma. César Sanabria y José Francia, no manifiestan conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibáñez A., Rokes C., León G., Calvo A. Evaluación de la densidad mineral ósea radio en ultradistal en mujeres y hombres de la costa, sierra y selva del Perú. *Rev Perú Reumatol* 2003; 9 (1): 9-25.
2. Webb R.; Fernandez-Baca G. En: Anuario Estadístico PERU EN CIFRAS 2007. Editado por Instituto Cuánto; Cap 4: Población; Tabla 4.3: Población según sexo y grupos de edad; Pag. 212.
3. Rossow J. et al (WHI investigators). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
4. Deady J. Clinical monograph: Hormone replacement therapy. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 33-47.
5. Wang P-Y et al. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2007; 1-7.
6. Maugeri M, Panebianco P, Russo MS, et al. Ipriflavone-treatment of senile osteoporosis: results of a multicenter, double-blind clinical trial of 2 years. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 19: 253-263.
7. Passeri M, Biondi D, Costi E, et al. Effects of 2-year therapy with ipriflavone in elderly women with established osteoporosis. *Ital J Mineral Electrolyte Metab* 1995; 9: 137-144.
8. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482-1488.
9. Xianglan Z. et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890-1895.
10. Bolaños R. et al. Isoflavonas y riesgo de fractura en mujeres post-menopáusicas: Revisión sistemática y metaanálisis. *Acta Méd Per* 2008; 25(2).
11. Guyatt et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in post-menopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23: 529-539.
12. Lufkin E et al. Treatment of post-menopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1-9.
13. Greenspan S et al. Effects of alendronate and estrogen alone and in combination on bone mass and turnover in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1998; S174 (Abstract 1107).
14. Wimalawansa S et al. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and biphosponate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104: 219-226.

15. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

16. Alexandersen P et al. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in post-menopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3013-3020.

17. Cauley J. et al. (WHI investigators). Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. *The Women's*

Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.

18. Cummings S. et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: Misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; 283: 1318-1321.

19. Morabito N. et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: A randomized double-blinded placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.

20. Shrier I. et al Should meta-analysis of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1203-1209.

21. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. Meta-Analysis Fixed Effects vs. random effects. <http://www.Meta-Analysis.com>

22. Cummings S et al. LIFT study is discontinued. *BMJ*. 2006 Mar 18;332(7542):667.

23. Cummings S et al. Investigators in the long-term intervention on fractures with tibolone (LIFT). The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

24. Ettinger et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-645 (The MORE study).

25. Lufkin et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747-1754.

26. Mussen F. et al. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - Part 1: The development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2007; 16: s2-s15.

27. Phillips L., Egan M., Airolidi M. MCDA Decision Conference. In: <http://www.corwm.org/PDF/1716%20-%20Final%20MCDA%20report%20Apr%2006%20ver1.5.pdf>

CORRESPONDENCIA

Rafael Bolaños Díaz

rbolanos@correo.unmsm.edu.pe

Recibido: 01/09/08

Arbitrado: Sistema Revisión por pares

Aprobado:01/12/08